

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-509230

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)10月12日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 31/195	A D S	9454-4 C	
9/08	F	9455-4 C	
	A C E E	9455-4 C	
31/70	A B N	9454-4 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平6-503973
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)7月15日
(85) 翻訳文提出日	平成7年(1995)1月24日
(86) 国際出願番号	P C T / S E 9 3 / 0 0 6 3 1
(87) 国際公開番号	W O 9 4 / 0 2 1 2 7
(87) 国際公開日	平成6年(1994)2月3日
(31) 優先権主張番号	9 2 1 5 7 4 6 . 0
(32) 優先日	1992年7月24日
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)

(71) 出願人	ファーマシア・アクチボラグ スウェーデン王国 エスー17197 ストックホルム (番地なし)
(72) 発明者	ハルトマン, エリック スウェーデン王国エスー113 32 ストックホルム, セント・エリクスガータン79
(72) 発明者	ハリス, ロジャー・シー イギリス国サフフォーク シービー8・8 エイチディー, ニューマーケット, アーム ストロング・クロース 4
(74) 代理人	弁理士 湯浅 恭三 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クレアチン供給デポの増加法

(57) 【要約】

本発明は、概して、クレアチン代謝に障害を持たない、すなわち健康な哺乳動物のクレアチン供給デポを増加させ、それによって筋肉強度を増加させ、労作後のエネルギーにおけるリン化合物の再確保時間を短縮し、そして筋肉本体を増加させる増加させる方法に関する。これを、1日に少なくとも15グラム、すなわち0.2～0.4 g / k g (体重)、好ましくは約0.3 g / k g (体重)の量のクレアチンを該哺乳動物に対して少なくとも2日間投与することによって達成する。本発明は、前述の日用量を供給する量で筋肉運動能力を増加させる製剤の製造のためのクレアチンの使用および方法を記載する。

特許(内容に変更なし)

請求の範囲

1. クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物の筋肉運動能力を増加させるための製剤であって、経口、腸溶性または非経口投与された場合に、少なくとも15gすなわち0.2～0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)の日用量のクレアチンを該哺乳動物に供給することを特徴とする上記製剤。
2. 15～30gの日用量のクレアチンを哺乳動物に供給することを特徴とする請求項1に記載の製剤。
3. 價用的な栄養素を更に含むことを特徴とする請求項1および2に記載の製剤。
4. 價用的な栄養素が、脂質、炭水化物、アミノ酸、電解質、微量元素およびビタミンから選択されることを特徴とする請求項1～3に記載の製剤。
5. グルコースを含むことを特徴とする請求項3～4に記載の製剤。
6. 非経口用製剤であることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の製剤。
7. 100ml溶液当り2～4gのクレアチンを含む溶液であることを特徴とする請求項6に記載の製剤。
8. クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物の筋肉運動能力を増加させる製剤の製造のためのクレアチンの使用であって、該製剤が、少なくとも15g/日すなわち0.2～0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)の供給のためのクレアチンを含有する上記使用。
9. 15～30gの日用量のクレアチンを供給する製剤を製造するための請求項8に記載の使用。
10. 100ml溶液当り2～4gのクレアチンを含む溶液の形の非経口用製剤を製造するための請求項8および9に記載の使用。
11. 少なくとも2日間および多くとも7日間の製剤の請求項8～10のいずれかに記載の使用。
12. 4～5日間の製剤の請求項11に記載の使用。

特許(内容に変更なし)

明 細 書

クレアチン供給デボアの増加法

発明の説明

本発明は、既して、クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物における筋肉運動能力を増加させ、それによって筋肉強度を増加させ、労作後のエネルギーにおけるリン化合物の再確保時間を短縮し、そして筋肉本体を増加させるための製剤に関する。これは、該哺乳動物に対してクレアチンを1日に少なくとも15グラム、すなわち0.2～0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)の量で少なくとも2日間投与することによって達成される。本発明は、前述の日用量を供給する量のクレアチンを含む製剤の製造のためのクレアチンの使用、並びにクレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物において、場合により数回の用量に分割された少なくとも15グラム、すなわち0.3g/kg(体重)の日用量を供給することによって筋肉運動能力を増加させる方法を記載する。

クレアチンリン酸は、ATP(アデノシン三リン酸)を最も速く再合成する筋組織中の基質であり、このために最大または近最大の能力生産に用いられているということは十分に確証されている。ATPの再合成速度は、グリコーゲン(筋肉中炭水化物)からよりもクレアチンリン酸からの方がほぼ2倍高く、本発明者は、最大能力による筋収縮がクレアチンリン酸供給を空にすることを示すことができた(ハルトマン(Hultman)ら、*Biochem. Soc. Trans.* 1991:19, 347～354)。労作後のエネルギー基質の酸化的再合成でさえも、筋組織中の増加したクレアチン量に積極的に影響される。したがって、決定的な関係は、筋肉中のクレアチン量と、休止のための短い中断を伴う回復労作での力の生産との間に明確な関係が存在すると示唆されてきた。クレアチンは筋組織中で合成されないが、血流によって、一部分は肝臓、腎臓および脾臓での合成から並びに一部分は食物による摂取から筋肉内に対して供給される。クレアチンの血中濃度は、血液1リットル当り50μmol程度であり、この濃度から、筋組織に対するクレアチン取込みが能動輸送によって引き起こされ

る。クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物の筋肉運動能力の増加法であって、腸溶性または非経口によって少なくとも15gの日用量のクレアチンすなわち0.2～0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)を供給することを特徴とする上記方法。

14. クレアチンを價用的な栄養素と一緒に供給することを特徴とする請求項13に記載の方法。

15. 前記栄養素が、脂質、炭水化物、アミノ酸、電解質、微量元素およびビタミンから選択されることを特徴とする請求項14に記載の方法。

16. 100ml溶液当り2～4gのクレアチンを含む溶液を非経口によって供給することによる請求項13～15に記載の方法。

17. アミノ酸およびグルコースを更に含む溶液を非経口によって供給することによる請求項16に記載の方法。

18. 製剤を少なくとも2日間および多くとも7日間供給することによる請求項13～17のいずれかに記載の方法。

る。クレアチニンの形でクレアチン排出は、筋肉質量の大きさによって炭化し、普通の体重のヒトでは0.2～2g/日に達する。

筋肉能力を向上させる試みが、筋肉中のクレアチン含量を増加させることによって行われてきた。クレアチンは、種々の形および他の基質、例えば、ローヤルゼリー、カルノシン、ビタミンおよびアミノ酸化合物と一緒に投与されてきた。更に、クレアチンリン酸が投与されてきた。これらの試みにおいて、100mgから最大数グラムまでに相当する日用量が投与されてきた。このクレアチン投与法は、クレアチンの血中濃度を種やかに増加させるが、(実験自体の)筋肉中クレアチン含量の増加は測定されていない。

欧州特許第199117号明細書は、心筋梗塞の治療用および心臓外科手術中に心筋(心筋層)を防護するための非経口用製剤中の活性成分としてのホスホクレアチンを開示している。該製剤は、3～35ミリモルのホスホクレアチンナトリウムを含むと記述されている。実施例3では、1日目にホスホクレアチン6gを使用した後、1～7日目の間に2g/日で治療することが開示されている。

欧州特許第22257号明細書は、心臓疾患に対する療法において200～400mg/kg/日の量で用いるためのホスホクレアチン含有組成物を開示している。

WO第91/07954号明細書は、骨格筋および心筋細胞中において高細胞内筋中クレアチン含量を達成するためのクレアチン前駆体としてのグアニジノ酢酸の使用に関する。しかしながら、出願人は、第2頁14行～18行において、「外因性クレアチンの投与は、投与されたクレアチンの量と等しい量の内因性クレアチンの合成を外因性クレアチンが阻害するので決定的な結果を全くもたらさない」と記述している。

米国特許第5091404号明細書により、2g/70kg(体重)～6g/70kg(体重)より大、好ましくは8～12g/70kg(体重)の投与量の注射または注入によるシクロクレアチンの投与を含む、虚血しているインビボ被験動物筋組織の生理学的機能を保存するおよび/または修復するための方法が従来知られている。

EP A2第0449787号明細書は、カルノシンまたはそれに関連したベ

ブチドを活性成分として含む薬剤、治療用または獣医学的組成物に関する。有益な効果の例としては、運動競技能力、長期間労働した人の向上並びに年配の若しくは衰弱した被験者および子供等の筋肉機能の増進がある。任意の活性成分は、適当な供給を与えるように存在する。例えば、クレアチンは0.5～10 g/日の投与量で投与する。製剤の例としては、場合により発泡性でありうる且つ使用前に水または他の液体中に溶解しうる散剤または顆粒剤を含む1回用量サッチェ、錠剤、軟質および硬質カプセル剤、シロップ剤、キャンデー等がある。

Cardiology, 80巻(3～4), 184～95 (M. S. オブスバッケン (Obsbakken) ら) は、クレアチンではないが、シクロクレアチンによる予備処置が、虚血中および/または後に心筋を防護することを示したデータを示している。更に、シクロクレアチンによる処置は、クレアチンによる処置よりも長い虚血エピソード後に機械的機能を回復させるということに影響していると記述されている。これらはラットでの実験結果である。

J. Thorac Cardiovasc. Surg. 87巻, 1984, 190～200は、クレアチリン酸が虚血性心臓病に対して防護効果を有することを示している。前記論文の197頁において、示されていないが、従来述べられたことに反してホスホクレアチンは細胞膜に浸透することができ、そして更に、遊離クレアチンは防護効果を与えないということが記述されている。

したがって、従来、主として虚血性組織を防護する治療状況において、ホスホクレアチン、クレアチン類似体であるシクロクレアチンおよび種々のクレアチン前駆体を用いることが知られている。

ホスホクレアチンは完全な細胞膜を通過することができないので、いずれの治療状況においてもそれはほとんど用いることができない。虚血性組織に対するホスホクレアチンの積極的な効果は、ホスホクレアチンが損傷組織によって取込まれたことに依ることがある。

シクロクレアチンは、ヒトの体内においては天然に存在しない合成物質である。それは実験動物中においてのみ用いられてきた。クレアチンキナーゼ作用の最大活性は、基質としてのホスホクレアチンと比較して、リン酸化シクロクレアチンを用いると350倍低い。該物質はヒト被験者に用いられていないし、しかも中

枢神経系に対する作用はまだ知られていない。

クレアチン前駆体を添加後のヒト筋肉中の増加したクレアチン含量を示す実験結果は得られていない。増加した前駆体含量の効果は、肝臓および腎臓中のメチル化酵素の活性に依るものである。

いくつかの公開論文が、クレアチンは改善された医学的結果を全くもたらさないと記述している。しかしながら、これは、供給される量が低すぎることに関係していると考えられる。

したがって、クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物に対して経口、腸溶性または非経口投与された少なくとも15 gの日用量のクレアチンすなわち0.2～0.4 g/kg (体重)、好ましくは約0.3 g/kg (体重)の供給は、示強活動中に筋中ホスホリルクレアチン貯蔵の減少作用を防止することによって筋肉の能力を向上させるために用いて筋内疲労を防止し且つ回復期間を短縮することができるし、または心臓外科手術に關した予備処置のために、アンギナ患者の処置、呼吸機能不全、低下した筋機能、気腫に対して、酸素療法に必要な患者に対して、人口呼吸で処置された患者に対して、術後および一般的な栄養失調のために、繊維筋痛のために並びに種々の型の筋障害の患者に対して、解離またはミトコンドリアによるエネルギー生産能力が制限された筋組織において直ちに利用可能なエネルギーデポを増加させるように用いることができるという知見を当業者にもたらした上述の先行文献においては何も開示されないまたは示唆されない。サンスデット (Sandstedt) ら、Clinical Nutrition, 10巻, 1991, 97～104頁によると、特に101頁を参照されたいが、ホスホクレアチン濃度は、概して、損傷されたかまたは外科手術を施された後の筋組織において減少する。

したがって、上記で確認された機能不全に苦しむ哺乳動物または正確で且つ有効な機能の供給を必要とする何等かの理由を有するその筋組織に対して副作用を伴うことなく与えることができる安全で且つ簡単な製剤が要求されてきた。

クレアチンホスファゲン系が、筋肉および他の組織におけるエネルギー供給に中心的な役割を果たしていることは知られているが、その取込みおよび全クレアチンプール量の調節に關しては、比較的に僅かしか知られていない。

クレアチン補足効果についての二三の報告はあったが、全クレアチンの組織中含量の直接測定は行われていない。

更に、示強運動中の筋中ホスホリルクレアチン貯蔵の減少は、一般的に、筋内疲労の開始と関係があることが知られている (ハルトマン (Hultman) ら: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1967, 19, 56～66)。

発明の概要

本発明の目的は、クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物に対して副作用を伴うことなく与えることができる、安価で、簡単で且つ安全な製剤を提供することである。前記製剤は、上記で確認された障害に關して用いることができるし、更に、示強活動中に筋中ホスホリルクレアチン貯蔵の減少作用を防止し、それによって筋肉の能力を向上させ、そして更に回復期間を短縮するのに用いることができる。

本発明のもう一つの目的は、筋肉運動能力を増加させることによってエネルギー量および労作能力を向上させるような用量を哺乳動物に対して供給する製剤の製造のためにクレアチンを用いること、並びにこれらの作用をもたらす方法である。

これらの目的は、エネルギーに富む化合物が制限されている状態、例えば、術後疲労、呼吸機能不全および/または心不全において重要である。

前記目的は、特許請求の範囲に記載の特徴によって達成される。

1日に少なくとも15グラム、すなわち0.2～0.4 g/kg (体重)、好ましくは約0.3 g/kg (体重)のクレアチンを少なくとも2日間にわたって腸溶性または非経口投与することにより、副作用をもたらすかもしれない他の活性成分を全く加えることなく、最大クレアチン濃度並びに意外にも高い血漿濃度が増加する。

クレアチン約0.3 g/kg (体重)の量に基く投与は少なくとも6日間にわたって行なうことができるが、しかしながら、その量は70 kgの被験者においては15 g/日以上であるべきである。

クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物に対するクレアチン15～30グラ

ム/日の少なくとも2日間にわたる補足により、血漿中のクレアチン濃度の増加を伴うことなく、筋肉中の全クレアチンプール量の予期しない増加が得られた。

クレアチンの毎日の供給は、数回の分割用量で与えられるのが好ましい。

好ましくは、クレアチンは、1日に15～30グラム、すなわち0.2～0.4 g/kg (体重)、好ましくは約0.3 g/kg (体重)の量で4～7日間にわたって供給され、しかも腸溶性または非経口投与に連した任意の剤形で与えられることができる。

非経口投与用に、クレアチンは、100 ml溶液当り2～4 gの濃度で与えられるのが好ましい。

更に、クレアチンは、慣用的な栄養素、例えば、脂質、炭水化物、アミノ酸、電解質、微量元素およびビタミンと一緒に供給されてよい。

発明の好ましい実施態様

クレアチン5 gの反復用量を70 kgの被験者に対して毎日与えた場合、血中濃度は血液1リットル当り800～1200 μmol、すなわち正常濃度の10～20倍で維持されることができた。次に、筋組織中のクレアチンの急速な取込みは基濃度を越えて生じる。クレアチン20～30 g/日の3～4日間の供給は、供給前の正常クレアチン濃度の120～150%のクレアチン濃度、すなわち20～50%の濃度の増加を生じた。針生検技術によって得られた筋組織中のクレアチン濃度の直接測定に助けられて実施されたこれらの研究は、ヒトに対するクレアチン供給に關して実施されてきた唯一の測定である。その研究は、Clinical Science 1992, 83号, 367～374で公開されている。

筋肉中の増加したクレアチン濃度の効果は、2種類の系列で実験された。「ダブルブラインド」実験において、ブラシーボまたはクレアチンが供給された1週間の期間の前後に5回のイソキネティック最大運動を行なった。ブラシーボ群では、5回の収縮系中の能力生産は未変化であったが、クレアチンが供給された群においては意外に高い能力が生産された。クレアチンおよびブラシーボ供給はそれぞれコード化され、したがって、被験者も試験監視者も、実験終了後まで供給の性状についての情報を与えられなかった。その結果は、

Clinical Science 1993, 84号, 556~571に公開されている。

1000メートル走者の二つのグループを含む更に別の実験を行なった。更に、この研究は、ブラシーボ群と、上記と同用量(20~30g/日で1週間)のクレアチンを与えられた群とから成った。結果は同一であった。すなわち、4x1000メートルの競争時間は、クレアチンを供給された群で有意に向上したが、ブラシーボ群でのそれは変化がなかった。更に、クレアチン群においては体重が1.85±0.5kg増加したが、ブラシーボ群では変化がなかったことが確認された。高クレアチン供給によって他の群でも観察された体重増加は、クレアチン含量が高い筋系での増加したタンパク質合成として説明される。

試験用にクレアチンH₂O(Cr, H₂O)5gを、クレアチニンの生成が検出されない温〜熱水300ml中に溶解させた。1日4回の投薬回数を二人の被験者に与え、そして他の者には1日6回まで増加させた。

図1は、200mlの温水中に溶解したCr, H₂O 5グラムを0時間目に投与された1回用量後の3人の被験者の血漿中Cr濃度を図示する。被験者の年齢は28才(PG)~62才(EH)であり、体重は76kg(RH)、83kg(PG)および87kg(EH)であった。

図2は、Cr, H₂Oを補足前(◆)および後(■, ●)の大腿四頭筋の全クレアチンT/Cr含量を図示する。

4x5gを4 1/2日間(EHおよびRH)、7日間(ISおよびSL)および10日間(KS)。

6x5gを7日間(A1, ESおよびJV、3日目、5日目および7日目に生検を行なう)および1日おきに2日間(HH、HL、JSおよびOO)。

更に、創脚で1日1時間の激しい運動を行なった5人の被験者の対照脚からの結果を含む。この場合の補足量は、

4x5gを3 1/2日間(RH)

6x5gを4日間(AT, MLおよびNC、2日目および4日目に生検を行なう)および7日間(SK)

であった。被験者を初期T/Cr含量の増加順に配列した。グラフ上の数字は、生

検の時点での補足の日数を示す。

■—女性被験者 ●—男性被験者

図3は、Cr, H₂Oを補足前(◆)および後(■, ●)の大腿四頭筋の生検試料中のT/Cr対ATP含量の比率を図示する。与えられた用量の詳細は、図2に対する説明で理解しうる。

■—女性被験者 ●—男性被験者

図4は、大腿四頭筋のT/Cr含量に対する運動およびCr補足の効果を図示する。補足期間中に、被験者は、一方の脚のみを用いて自転車エルゴメーターで1時間の激しい運動を行なった(労作脚=WL)。この時間中、対照脚は休止していた(休止脚=RL)。それ以外の時間、被験者は通常の日常活動を行なった。用いられたCr, H₂Oの投与量は、

4x5gを3 1/2日間(RH)

6x5gを4日間(AT, MLおよびNC、2日目および4日目に生検を行なう)および7日間(SK)

であった。得られた生検数を最小限にするために、補足前に1回だけ採取した。これは休止脚からであって、創脚の前補足T/Cr含量も示すと仮定される。被験者を、初期T/Cr含量の増加順に配列した。被験者は全て男性であった。グラフ上の数字は、生検の時点での補足の日数を示す。

■—補足前および●—補足後

図5は、1日に更に1時間の激しい運動を行なった被験者において、Cr, H₂Oを補足前(◆)および後(■, ●)の大腿四頭筋の生検試料中のT/Cr対ATP含量の比率を図示する。RL=休止脚、WL=労作脚。与えられた用量の詳細は、図4に対する説明で理解しうる。

補正書の翻訳文提出書

(特許法第184条の7第1項)

平成 7年 1月24日

送

特許庁長官 高島 章 殿

1. 特許出願の表示

PCT/SE93/00631

2. 発明の名称

クレアチン供給デボアの増加法

3. 特許出願人

社名

名称 ファーマシア・アクチボラダ

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

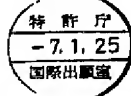
新大手町ビル 206区

電話 3270-6641~6646

氏名 (2770) 井理士 湯浅 恭三

5. 補正書の提出日

平成 5年12月20日



6. 添付書類の目録

(1) 補正書の翻訳文

1通

特許(内容に変更なし)

差し替え用紙第13~14頁の翻訳文：原翻訳文第9~10頁の翻訳文と差し替える

請求の範囲

1. クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物の筋肉運動能力を増加させるための製剤であって、経口、腸溶性または非経口投与された場合に、少なくとも15gすなわち0.2~0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)の日用量のクレアチンを該哺乳動物に供給することを特徴とする上記製剤。

2. 15~30gの日用量のクレアチンを哺乳動物に供給することを特徴とする請求項1に記載の製剤。

3. 慣用的な栄養素を更に含むことを特徴とする請求項1および2に記載の製剤。

4. 慣用的な栄養素が、脂質、炭水化物、アミノ酸、電解質、微量元素およびビタミンから選択されることを特徴とする請求項1~3に記載の製剤。

5. グルコースを含むことを特徴とする請求項3~4に記載の製剤。

6. 非経口用製剤であることを特徴とする請求項1~5のいずれかに記載の製剤。

7. 100ml溶液当り2~4gのクレアチンを含む溶液であることを特徴とする請求項6に記載の製剤。

8. クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物の筋肉運動能力を増加させる製剤を製造するためのクレアチンの使用であって、該製剤が、少なくとも15g/日すなわち0.2~0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)の供給のためのクレアチンを含有する上記使用。

9. 15~30gの日用量のクレアチンを供給する製剤を製造するための請求項8に記載の使用。

10. 100ml溶液当り2~4gのクレアチンを含む溶液の形の非経口用製剤を製造するための請求項8および9に記載の使用。

平成 7 年 3 月 16 日

特許庁長官 高 島 章 殿

1. 事件の表示

PCT/SE93/00631

2. 発明の名称

クレアチン供給デポの増加法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

名 称 ファーマシア・アクチボラグ

4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル 206区

電話 3270-6641~6

氏 名 (2770) 弁理士 湯 淺 恭 三

5. 補正の対象

(1) 出願人の住所及び代表者名を記載した国内書面

(2) 委任状及び翻訳文

(3) タイプ印書により浄書した明細書、請求の範囲及び要約書の翻訳文

(4) 特許出願人名義変更届

6. 補正の内容

別紙の通り（上記の書面（3）の内容には変更なし）

手 続 補 正 書

平成 7年 3月16日

特許庁長官 高 島 章 殿

1. 事件の表示

PCT/SE93/00631

2. 発明の名称

クレアチン供給デポの増加法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

名 称 ファーマシア・アクチボラグ

4. 代理人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル 206区

電話 3270-6641~6

氏 名 (2770) 井理士 湯 淺 哉 三

5. 補正の対象

タイプ印書により浄書した補正書の翻訳文

6. 補正の内容

別紙の通り（上記の書面の内容には変更なし）

國際調查報告

International application No.
PCT/SE 93/00631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPCS: A61K 31/199 According to International Patent Classification (IPC) or its technical national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED	
Minimum documentation performed (patent/medicine system, followed by classification systems)	
IPCS: A61K	
Documentation searched other than minimum documentation in the extent that such documents are included in the fields searched	
SE,OK,FI,NO classes as above	
Electronic data has been consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)	
C. MEDLINE, EMBASE	
D. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Creation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
P,X	Clinical Science, Volume 84, No 5, May 1993, Paul L. Greenhaff et al. "Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man" page 565 - page 571 --
P,X	Clinical Science, Volume 83, No 3, Sept. 1992, Roger C. Harris et al. "Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation" page 367 - page 374 --
X	EP, A2, 0199117 (SCHIAPPARELLI FARMACEUTICI S.P.A.), 28 October 1986 (28.10.86), see column 6 - column 7, example III; the claims --
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are filed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See parent family answer.	
* Special categories of cited documents "A" Documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" Prior documents that are of value to the international filing date "C" Documents which may have relevance to priority claims in which it cited in various, its publications date of second disclosure or more specific claims (if specified) "D" Documents mentioned in the first disclosure, see, additions or other changes "E" Documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" Later documents cited after the international filing date or priority date but not cited in the international filing date and cited in the present or former national or in the state "G" Documents which have been mentioned in the abstract or summary but are not considered relevant or cannot be considered to derive an invention "H" Documents of particular relevance the claimed invention must be considered to derive an invention may when the documents it contained with or more or more than one document, each containing being relevant to a person skilled in the art "I"	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October 1993	20 - 10 - 1993
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-107 42 STOCKHOLM Postcode No. +46 8 606 92 86	Authorized officer Gerd Wranne Telephone No. +46 8 762 23 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

國際調查報告

International Application No.
PCT/SE 93/00631

C (Continuation): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Gladden of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	EP, A2, 0222257 (SCHIAPPARELLI FARMACEUTICI S.P.A.), 20 May 1987 (20.05.87), see column 1, line 4 - line 25 --	1-12
X	WO, A1, 9107954 (BIOGUARDI FRANCESCO SAVERIO), 13 June 1991 (13.06.91), see claims 1, 3, 5; page 1, line 4 - page 3, line 1 --	1-12
X	US, A, 5091404 (S.A. ELGEBALY), 25 February 1992 (25.02.92), see column 3, line 17 - line 22; the claims --	1-12
X	EP, A2, 0449787 (SETRA S.R.L.), 2 October 1991 (02.10.91), see page 2, line 35 - line 39; the claims --	1-12
X	US, A, 5077313 (GERT LUBEC), 31 December 1991 (31.12.91), see column 2, line 35 - line 46 -----	1-12

Form PCT/ISA/210 (Continuation of second sheet) (July 1993)

國際調查報告

International Application No.
PCT/SE 93/00631

Box 1: Observations where several claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos. 13-18	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.	because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.	because they are dependent claims and are not directed to inventions with the same and/or different features of Rule 1.2(a).
Box 2: Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)	
This international searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all	searchable claims.
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims No(s).	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim No(s).	
Remark on Priority: <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's priority. <input type="checkbox"/> No priority accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (Continuation of first sheet) (July 1993)

國際調查報告

26/08/93

International application No.
PCT/SE 93/00631

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family member(s)	Publication date
EP-A2- 0199117	28/10/86	US-A- 4675314	23/06/87
EP A2- 0222257	20/05/87	AU-A- 6486786	14/05/87
		JP-A- 6214962	03/07/87
WO-A1- 9107954	13/06/91	AU-A- 6732190	26/05/91
		EP-A- 0455270	13/11/91
US-A- 5091404	25/02/92	NONE	
EP-A2- 0449787	02/10/91	NONE	
US-A- 5077313	31/12/91	AT-B- 353079	12/08/91
		DE-A- 5890311	04/02/93
		EP-A, B- 0370994	30/05/90
		AT-B- 393080	12/08/91
		JP-A- 2145514	05/06/90

Form PCT/ISA/210 (parent family member) (July 1993)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA,
CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, M
G, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD
, SK, UA, US, VN

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成9年（1997）5月13日

【公表番号】特表平7-509230

【公表日】平成7年（1995）10月12日

【年通号数】

【出願番号】特願平6-503973

【国際特許分類第6版】

A61K 31/195 ADS

9/08

ACE

31/70 ABN

【F I】

A61K 31/195 ADS 9455-4C

9/08 F 7329-4C

ACE E 7329-4C

31/70 ABN 9051-4C

手 続 補 正 書

平成 8 年 1 1 月 2 日

特許庁長官 荒 井 秀 光 殿

1. 事 件 の 表 示

平成 6 年 特 許 願 第 5 0 3 9 7 3 号

2. 補 正 を す る 者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 ファーマシア・アクテボラグ

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大三町ビル 206号

電話 3270-6641~6

氏 名 (2770) 井理士 湯 誠 哉 三

4. 補 正 の 対 象

請求の範囲

5. 補 正 の 内 容

別紙の通り

(別紙)

明細書特許請求の範囲を下記の通り補正する。

『 1. クレアチン代謝に障害を持たない哺乳動物の筋肉運動能力を増加させるための製剤であって、経口、腸溶性または非経口投与された場合に、少なくとも15gすなわち0.2~0.4g/kg(体重)、好ましくは約0.3g/kg(体重)の日用量のクレアチンを該哺乳動物に供給することを特徴とする上記製剤。

2. 15~30gの日用量のクレアチンを哺乳動物に供給することを特徴とする請求項1に記載の製剤。

3. 慣用的な栄養素を更に含むことを特徴とする請求項1および2に記載の製剤。

4. 慣用的な栄養素が、脂質、炭水化物、アミノ酸、電解質、微量元素およびビタミンから選択されることを特徴とする請求項1~3に記載の製剤。

5. グルコースを含むことを特徴とする請求項3~4に記載の製剤。

6. 非経口用製剤であることを特徴とする請求項1~5のいずれかに記載の製剤。

7. 100ml溶液当り2~4gのクレアチンを含む溶液であることを特徴とする請求項6に記載の製剤。』